

基于网络药理学、分子对接技术及实验验证探究漏芦治疗结肠癌的作用

单娇娇¹, 李晓黎¹, 陈红¹, 刘珊¹, 赵杰^{2*}

1. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

2. 山东第一医科大学第三附属医院, 山东 济南 250031

摘要: **目的** 借助网络药理学、分子对接技术和细胞功能实验探究漏芦抗结肠癌的潜在作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、GeneCards 数据库获取结肠癌靶点。将漏芦活性成分靶点与结肠癌靶点取交集获得共同作用靶点, 借助微生信平台绘制交集靶点韦恩 (Venn) 图。将交集靶点导入 STRING 数据库构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 利用 Cytoscape 软件进行可视化及核心靶点筛选。通过 DAVID 数据库进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。借助 Autodock Vina、Pymol 软件对活性成分与核心通路靶点进行分子对接及可视化。细胞增殖与活性检测 (CCK-8) 实验验证漏芦对结肠癌细胞的影响, 对数据处理后计算出半数抑制浓度 (IC₅₀) 用于后续实验验证。通过平板克隆实验检测细胞增殖能力, 明场拍照对细胞形态进行观察, 蛋白免疫印迹法 (Western blotting) 验证核心靶点。**结果** 共获得包括木犀草素、槲皮素、蜕皮甾酮等在内的 10 个活性成分, 162 个“漏芦-结肠癌”共同作用靶点; 利用 CytoNCA、MCODE 插件对 PPI 网络筛选得到 3 个抗结肠癌核心靶点, 分别是白细胞介素-1 β (IL1B)、蛋白激酶 B (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF); GO 富集分析主要包括对外源刺激的反应、基因表达的正调控、凋亡过程的负调控、炎症反应、DNA 模板化转录的正调控等; KEGG 富集分析得到乙型肝炎信号通路、脂质和动脉粥样硬化、化学致癌-受体激活、蛋白多糖在癌症、磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶 B (PI3K-Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等信号通路; 分析对接结果表明, IL1B、AKT1、TNF 与对应小分子结合力均较稳定。细胞功能实验结果表明, 木犀草素在 HCT-15 和 HCT-116 细胞中以剂量-时间相关性抑制细胞增殖、克隆, 下调 Bcl-2/Bax 水平, 上调凋亡蛋白 cleaved-PARP 蛋白表达水平, 下调 p-Akt (Ser473)、p-ERK 蛋白表达水平, 而 pan-Akt、pan-ERK 蛋白表达量无明显变化。**结论** 木犀草素可以通过 PI3K/Akt 信号通路和 MAPK/ERK 信号通路抑制结肠癌细胞增殖水平并诱导细胞凋亡, 为今后结肠癌的治疗提供了新的研究思路。

关键词: 漏芦; 结肠癌; 网络药理学; 分子对接技术; 实验验证; 木犀草素; PI3K/Akt; MAPK/ERK

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)02-0512-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.012

Molecular mechanisms underlying anti-colorectal cancer effects of *Rhapontici Radix* revealed by network pharmacology, molecular docking and *in vitro* experiments

SHAN Jiaojiao¹, LI Xiaoli¹, CHEN Hong¹, LIU Shan¹, ZHAO Jie²

1. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. The Third Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250031, China

Abstract: **Objective** To explore the potential mechanism of *Rhapontici Radix*'s anti-colon cancer effect by means of network pharmacology, molecular docking technology and cell function experiments. **Method** The main active components of Aconitum lucidum were collected through the Systematic Pharmacology Database and Analysis Platform for Traditional Chinese Medicine (TCMSP) and the HERB database. Colon cancer targets were obtained through the databases of Drugbank, TTD, OMIM and GeneCards. The intersection of the active component target of *Rhapontici Radix* and the target of colon cancer was taken to obtain the co-action target, and the Venn map of the intersection target was drawn with the help of the microbioinformatics platform. The intersection targets were imported into the STRING database to construct the protein-protein interaction (PPI) network, and the Cytoscape software was used for visualization and core target screening. Gene ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of

收稿日期: 2025-08-12

基金项目: 山东省中医药科技项目 (M20241844); 山东中医药学会临床药学科专项基金项目 (SDACM202204); 山东省药学会医院药学科专项项目 (yyx2021ms-04)

作者简介: 单娇娇, 女, 主管药师, 研究方向为临床药学、药事管理。E-mail: sjjiao2013@126.com

***通信作者:** 赵杰, 男, 副主任药师, 研究方向为临床药学、药事管理。E-mail: zhaojie198621@126.com

Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted through the DAVID database. Molecular docking and visualization of the active ingredients and core pathway targets were carried out with the aid of Autodock Vina and Pymol software. The cell proliferation and activity assay (CCK-8) experiment verified the effect of leakage on colon cancer cells. After processing the data, the half maximal inhibitory concentration (IC_{50}) was calculated for subsequent experimental verification. The cell proliferation ability was detected by plate cloning assay, the cell morphology was observed by bright field photography, and the core targets were verified by Western blotting. **Results** A total of 10 active components including luteolin, quercetin, ecdymolone, etc. were obtained, and 162 co-action targets of “*Rhapontici Radix*-colon cancer” were obtained. Three core anti-colon cancer targets were obtained by screening the PPI network using CytoNCA and MCODE plugins, namely Interleukin-1 β (IL1B), threonine kinase 1 (AKT1) and tumor necrosis factor (TNF). GO enrichment analysis mainly includes responses to exogenous stimuli, positive regulation of gene expression, negative regulation of the apoptotic process, inflammatory responses, and positive regulation of DNA templating transcription, etc. KEGG enrichment analysis obtained signaling pathways such as the hepatitis B signaling pathway, lipids and atherosclerosis, chemical carcinogene-receptor activation, proteoglycans in cancer, PI3K-Akt signaling pathway, and MAPK signaling pathway; The analysis of the docking results indicated that the binding forces of IL1B, AKT1, TNF and the corresponding small molecules were all relatively stable. Cell experiments show. **Conclusion** Luteolin can inhibit the proliferation level of colon cancer cells and induce cell apoptosis through the PI3K/Akt signaling pathway and the MAPK/ERK signaling pathway, providing new research ideas for the treatment of colon cancer in the future.

Key words: *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC.; colonic neoplasm; network pharmacology; molecular docking technology; experimental verification; luteolin; PI3K/Akt; MAPK/ERK

结肠癌是一种源于结肠黏膜上皮细胞的消化道恶性肿瘤^[1-2], 易发于直肠与乙状结肠交界处, 是胃肠道肿瘤中发病率排名第 3 的疾病, 常见于 40~50 岁人群, 男性发病率高于女性^[3-4]。结肠癌主要为腺癌、黏液腺癌、未分化癌。大体形态呈息肉状、溃疡型等。其病因复杂, 与遗传、饮食结构 (高脂肪、低纤维饮食)、慢性炎症 (如溃疡性结肠炎)、肠道息肉癌变等因素密切相关, 吸烟、肥胖及久坐等不良生活习惯也可能增加患病风险^[5]。目前, 结肠癌的临床治疗仍以手术切除、放射治疗和化学药物治疗为主, 虽能在一定程度上控制病情, 但仍存在诸多局限性: 手术治疗对早期患者效果较好, 但对中晚期患者易发生转移和复发; 放疗和化疗虽可杀伤肿瘤细胞, 但选择性差, 常伴随骨髓抑制、消化道反应、肝肾功能损伤等严重不良反应, 影响患者生活质量与治疗依从性; 靶向药物及免疫疗法为部分患者带来希望, 但仍存在响应率有限、耐药性及高昂治疗费用等问题^[6-7]。因此, 寻找高效低毒的新型治疗策略已成为结肠癌研究的迫切需求。我国作为中药的发源地, 中医药是文化和历史传承的根基。中药不仅是传统医学的载体, 更是中国应对现代健康挑战的独特资源。近年来, 中药抗肿瘤的临床应用和研究逐渐受到关注^[8]。随着系统生物学和人工智能辅助药物筛选技术的发展, 中医药有望成为精准抗肿瘤的必要手段之一, 在临床治疗中发挥其独特作用。研究发现, 中药

可以通过多通路、多靶点、多成分对癌细胞产生抑制作用。例如, 中药黄芪中的多糖成分可以抑制结直肠癌细胞的生长、增殖、侵袭行为^[9-12]; 中药雷公藤中的中药雷公藤具有广谱抗肿瘤作用, 阻碍肿瘤细胞血管生成^[13-14]。

漏芦 *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. 为菊科植物祁州漏芦的干燥根^[15-16]。归胃经, 性苦、寒, 清热解毒, 消痈, 下乳, 舒筋通脉^[16]。现代药理研究表明, 漏芦具有抗癌、抗氧化、抗炎、抗动脉粥样硬化、镇痛、保肝等药理作用^[17]。近年来, 多项研究系统揭示了漏芦在抗肿瘤方面的潜力与机制。体外实验表明, 漏芦醇提取物能通过线粒体凋亡途径诱导胃癌 SGC-7901 细胞发生凋亡, 并伴随半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase)-3 活化和兔抗人单克隆抗体/B 淋巴细胞瘤-2 (Bax/Bcl-2) 比例升高^[18]。在口腔鳞癌模型中, 漏芦提取物能够通过调控 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (P38 MAPK) 信号通路、诱导细胞凋亡、下调氧化应激相关蛋白表达, 并影响磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)-蛋白激酶 B (Akt) 通路及 Janus 激酶-信号转导及转录激活因子 (JAK-STAT) 等关键靶点, 从而发挥多通路抗肿瘤作用^[19]。在三阴性乳腺癌细胞模型中, 漏芦关键成分 β -谷甾醇被证实可通过增强层黏连蛋白 $\alpha 2$ 亚基 (LAMA2) 与 E-钙黏蛋白表达, 抑制肿瘤细胞增殖与迁移, 其作用与调控细胞外基质相互作用及上皮间质转化过程密切相关^[20]。在甲状腺癌细胞模型中, 漏芦乙

醇提取物可通过下调 E2 启动子结合因子 1 (E2F1) 的表达, 抑制细胞增殖、迁移与侵袭, 同时诱导细胞凋亡, 并伴随 P21、Caspase-3 及 E-钙黏蛋白表达的上调^[21]。体内实验也进一步证实, 漏芦提取物对小鼠移植瘤模型具有显著抑制效果, 其机制与调节肿瘤微环境、抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 表达有关^[22]。与此同时, 漏芦可以与多种中药配伍使用, 增强疗效。例如, 漏芦与胡连、丹参、龙胆花配伍可用于治疗热症^[23-24]; 秦艽丸方中漏芦作为臣药, 发挥清热解毒、疏经通络的作用^[25]。上述研究提示, 漏芦具有多靶点、多通路抗肿瘤潜力, 为其在结肠癌治疗中的进一步开发提供了理论依据。

网络药理学是一种基于系统生物学和计算技术的药物研究方法, 旨在通过构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”多维网络模型, 系统揭示药物的整体作用机制^[26]。其在中药抗肿瘤研究中具有独特优势: 一方面能够整合中药多组分、多靶点的作用特点, 克服传统单靶点研究模式的局限性, 全面阐释中药复方或单味药的多通路协同机制; 另一方面, 可通过高通量筛选、靶点预测与通路富集分析, 快速锁定关键活性成分与作用节点, 为后续实验验证提供精准方向^[27-28]。分子对接作为辅助验证手段, 通过模拟配体与受体之间的三维结合模式与亲和力, 进一步评估网络药理学所预测的核心成分与靶点之间的结合可能性与稳定性。细胞功能学实验则是在此基础上, 通过体外模型对网络预测结果进行生物学验证, 深入探究药物对肿瘤细胞增殖、凋亡、周期等表型的影响及其分子机制。本文将网络药理学、分子对接、细胞功能实验结合起来, 探究漏芦治疗结肠癌的分子药理作用机制。

1 材料

1.1 药品与试剂

木犀草素 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号 L107329-1g, 质量分数 $\geq 98\%$); 胰蛋白酶、青-链霉素、磷酸盐缓冲液 (PBS), (上海源培生物科技股份有限公司, 货号 L121201、D121201、E211204); RPMI-1640、IMDM 培养基 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司, 货号 11875093、12440053]; 胎牛血清 [碧迪医疗器械 (上海) 有限公司, 货号 48140601]; CCK-8 [翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司, 货号 C1402240]; 增强型 ECL 化学发光液 [默克化工技术 (上海) 有限公司, 货号 WBKLS0500]; 结晶紫 (上海碧云天生物技术股

份有限公司, 货号 548-62-9); 辣根酶标记山羊抗兔/小鼠 IgG (北京中杉金桥生物技术有限公司, 货号 ZB-2301、ZB-2305); β -actin、Bcl-2、Bax、pan-Akt (Akt 总蛋白), (武汉三鹰公司, 货号 66009-1-Ig、80313-1-RR、50599-2-Ig、10176-2-AP); 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (PARP)、Phospho-Akt (Ser473)、pan-细胞外信号调节激酶 (ERK)、p-ERK (T202/Y204) (货号 9542T、4060S、4695S、4370S, 美国 Cell Signaling Technology 公司)。

1.2 仪器

DMIL 荧光倒置显微镜, 美国蔡司公司; EPOCH2 全自动酶标仪, 美国 BioTek (Synergy) 公司; Mili-Q-DIRECT8 纯水仪, 美国 Millipore 公司; CL1500 AI600 成像仪, 美国 GE 医疗公司; 1658033 垂直电泳仪, 美国 BIO-RAD 公司; 5425R 冷冻离心机, 德国 Eppendorf 公司; TS-100 摇床, 中国 Kylin-Bell 公司。

1.3 细胞

HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞购买于中国科学院细胞库。

2 方法

2.1 网络药理学分析

2.1.1 漏芦活性成分及靶点筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) 检索漏芦的活性成分, 设定筛选条件为口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 且类药性 (DL) ≥ 0.18 , 获取其活性成分及对应靶点。同时, 从 HERB 数据库获取漏芦特征成分“蜕皮甾酮 (ecdysterone)”的已知靶点。此外, 基于蜕皮甾酮的 SMILES 结构, 利用 Swiss Target Prediction 数据库进行靶点预测 (物种限定为“Homo sapiens”), 取置信度前 100 的靶点。合并所有来源的靶点, 经 UniProt 数据库统一校正为标准基因名, 最终得到漏芦活性成分的综合靶点集。

2.1.2 结肠癌靶点的获取 利用 GeneCards、Drugbank、TTD 和 OMIM 数据库 (网址分别为 <https://www.genecards.org/>、<https://go.drugbank.com/>、<https://db.idrblab.net/ttd/>、<https://www.omim.org/>) 以“colonic neoplasms”为检索词对结肠癌靶点进行检索, 合并去重。

2.1.3 “漏芦-结肠癌”网络的构建 利用微生信平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn>) 绘制 Venn 图, 获得交集靶点, 即漏芦与结肠癌的共同作用靶点。构建“漏芦-活性成分-靶点”对应关系数据表, 利用

Cytoscape 3.10.1 软件进行可视化。

2.1.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络 基于 STRING 11.0 数据库构建 PPI 图, 选择 “Homo sapiens” 物种, 以 “high confidence (0.700)” 置信度为阈值筛选人类 PPI 网络。通过 Cytoscape 3.10.1 软件构建 PPI 网络, 借助 CytoNCA 和 MOCDE 插件对核心靶点进行筛选, 其中节点的颜色随着度值增大而加深。

2.1.5 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 通过 DAVID 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/home.jsp>) 对 “漏芦-结肠癌” 交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析 ($P < 0.05$), 其中选择 “Homo sapiens” 物种。利用基迪奥生信云工具平台 (<https://www.omicshare.com/tools/>) 的 “富集气泡图” 分别对 GO 和 KEGG 富集分析的前 10 条结果进行可视化。

2.1.6 分子对接 根据核心靶点筛选结果, 通过 AutoDock vina 软件对核心靶点蛋白和化学小分子结构进行分子对接验证, 通过 Pymol 对分子对接结果进行可视化。

2.2 CCK-8 法测定细胞活力

选取对数生长期 HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞悬液, 按每孔 4×10^3 细胞密度铺板于 96 孔培养板 (每孔 200 μL), 设置空白组 (不含细胞), 经 24 h 贴壁稳定后, 分别给予 0、12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度的木犀草素药液 1 μL 处理, 对照组加入不含药物的培养液, 放于 CO_2 培养箱中分别于培养 24、48 h 加入 CCK-8 溶液。随后使用 CCK-8 试剂盒检测细胞活力, 严格按试剂盒说明书操作。通过 Biotek 多功能酶标仪读取在 450 nm 波长处的吸光度 (A) 值, 计算细胞存活率, 本实验独立重复 3 次, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。通过剂量效应曲线计算半数抑制浓度 (IC_{50})。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.3 CCK-8 法测定细胞生长曲线

选取对数生长期 HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞悬液, 按每孔 4×10^3 细胞密度铺板于 96 孔培养板 (每孔 200 μL), 经 24 h 贴壁稳定后, 分别给予 0、6.25、12.5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度梯度的木犀草素药液 1 μL 处理, 放于 CO_2 培养箱中继续分别培养 24、48 h。随后使用 CCK-8 试剂盒检测细胞活力, 严格按试剂盒说明书操作。通过 Biotek 多功能酶标仪读取在 450 nm 波长处的 A 值, 并利用 GraphPad Prism

10.1.2 软件绘制细胞生长曲线, 所有实验均独立重复 3 次。

2.4 平板克隆形成实验检测细胞增殖能力

选取对数生长期 HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞悬液, 按每孔 2×10^3 均匀接种至 6 孔板中, 每孔 500 μL , 放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱孵育, 待细胞完全贴壁后, 吸弃上清液, 给予细胞 0、3.125、6.250、12.500 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 梯度浓度的木犀草素药液 11 μL 处理, 继续孵育 24 h。每日更换完全培养液, 培养 10 d 后, 用 PBS 轻柔洗涤, 用多聚甲醇固定 20 min, 结晶紫染色 20 min, 拍照记录各孔结果。基于 3 次独立实验的数据, 使用 Adobe Photoshop 2025 软件对图片进行处理, 利用 ImageJ 软件进行细胞计数, 利用 GraphPad Prism 10.1.2 对数据进行可视化。

2.5 Western blotting 法检测蛋白表达

HCT-15 和 HCT-116 细胞经不同浓度 (0~12.5 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 木犀草素处理 24 h 后, 收集细胞提取蛋白并进行 BCA 定量。等量蛋白经变性后, 通过 10% SDS-PAGE 进行分离, 并转至 PVDF 膜。膜经 5% 脱脂牛奶封闭后, 与特定一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 再与 HRP 标记的二抗室温孵育 1.5 h, 最后通过化学发光法显影。以 β -actin 作为内参分析目标蛋白的表达变化。

2.6 细胞形态学观察

取对数生长期 HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞悬液, 按每孔 4×10^3 细胞密度铺板于 96 孔培养板 (每孔 200 μL), 经 24 h 贴壁稳定后, 分别给予 0、3.125、6.250、12.500 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 梯度浓度的木犀草素药液 1 μL 处理, 放于 CO_2 培养箱中继续培养 24 h, 最后通过倒置显微镜拍摄细胞形态并记录。

2.7 统计学分析

应用 GraphPad Prism 10.1.2 软件对数据进行可视化处理。组间两两比较采用 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 漏芦活性成分及潜在靶点挖掘

对中药漏芦进行活性成分查找。通过 TCMSP 数据库, 以 “OB $\geq 30\%$ 且 DL ≥ 0.18 ” 为筛选条件, 共获得 9 个活性成分。通过文献查阅, 确定蜕皮甾酮为漏芦特征活性成分。利用 HERB 数据库对蜕皮甾酮进行靶点预测。经 Uniprot 数据库校正后, 2 个数据库共获得 10 个核心成分 (表 1), 213 个作用靶点。

表 1 漏芦潜在活性成分
Table 1 Potential active components of *Rhapontici Radix*

MOL ID	化合物	OB/%	DL
MOL001792	甘草素 (DFV)	32.76	0.18
MOL000358	β -谷甾醇 (β -sitosterol)	36.91	0.75
MOL000359	谷甾醇 (sitosterol)	36.91	0.75
MOL004903	甘草苷 (liquiritin)	65.69	0.74
MOL007939	黄独素 B (diosbulbin B)	43.01	0.70
MOL012828	5-(3-羟基-4-异乙酰氧基丁炔-1-基)联噻吩 [5-(3-hydroxy-4-isoacetoxybutyn-1)-bithiophene]	42.46	0.20
MOL002341	橙皮素 (hesperetin)	70.31	0.27
MOL000006	木犀草素 (luteolin)	36.16	0.25
MOL000098	槲皮素 (quercetin)	46.43	0.28
MOL002212	蜕皮甾酮 (ecdysterone)	5.30	0.82

3.2 获取“漏芦-结肠癌”共同作用靶点

利用 GeneCards、Drugbank、TTD 和 OMIM 数据库以“colonic neoplasms”为检索词对结肠癌靶点进行检索，合并去重后获得 3 283 个作用靶点。将漏芦活性成分靶点与结肠癌疾病靶点取交集得到 162 个靶点，以 Venn 图的形式展示。见图 1。

3.3 构建“漏芦-活性成分-结肠癌”靶点网络

将 162 个交集靶点导入 Cytoscape 3.10.1 软件建立药物-活性成分-关键靶点网络 (图 2)。药物活性成分与作用靶点两者之间的联系用每条边表示，圆形节点代表靶点，菱形节点代表活性成分，三角形节点代表药物。

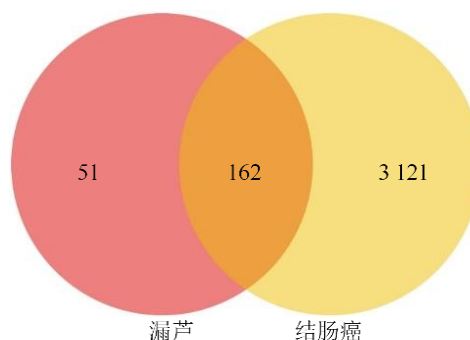


图 1 漏芦-结肠癌共同靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of common targets of *Rhapontici Radix*-colon cancer

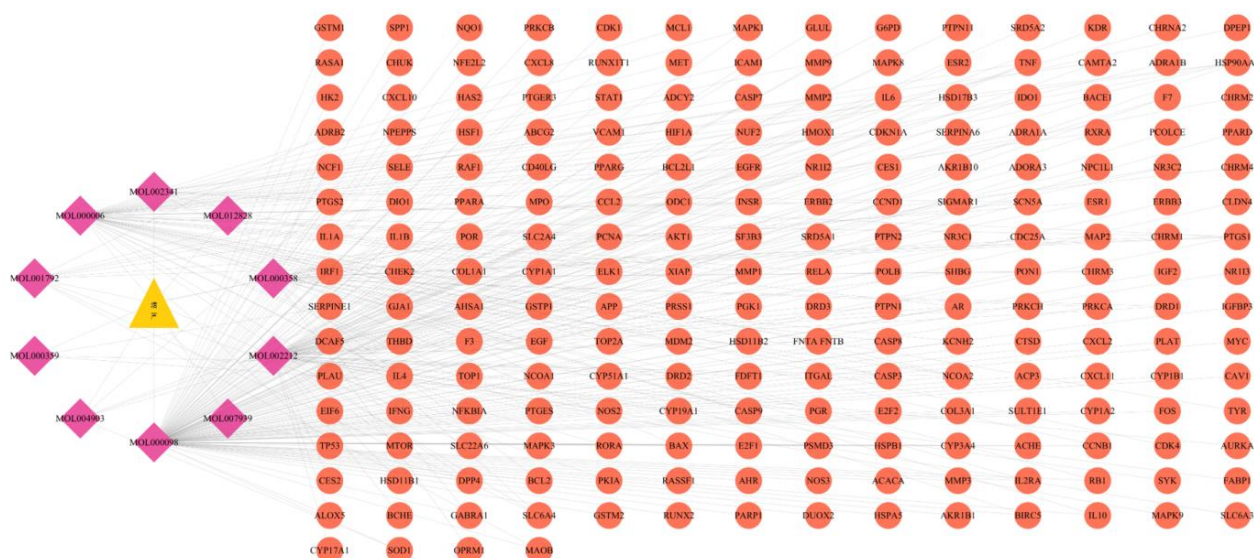


图 2 漏芦-活性成分-结肠癌靶点网络

Fig. 2 *Rhapontici Radix*-active components-colon cancer target network

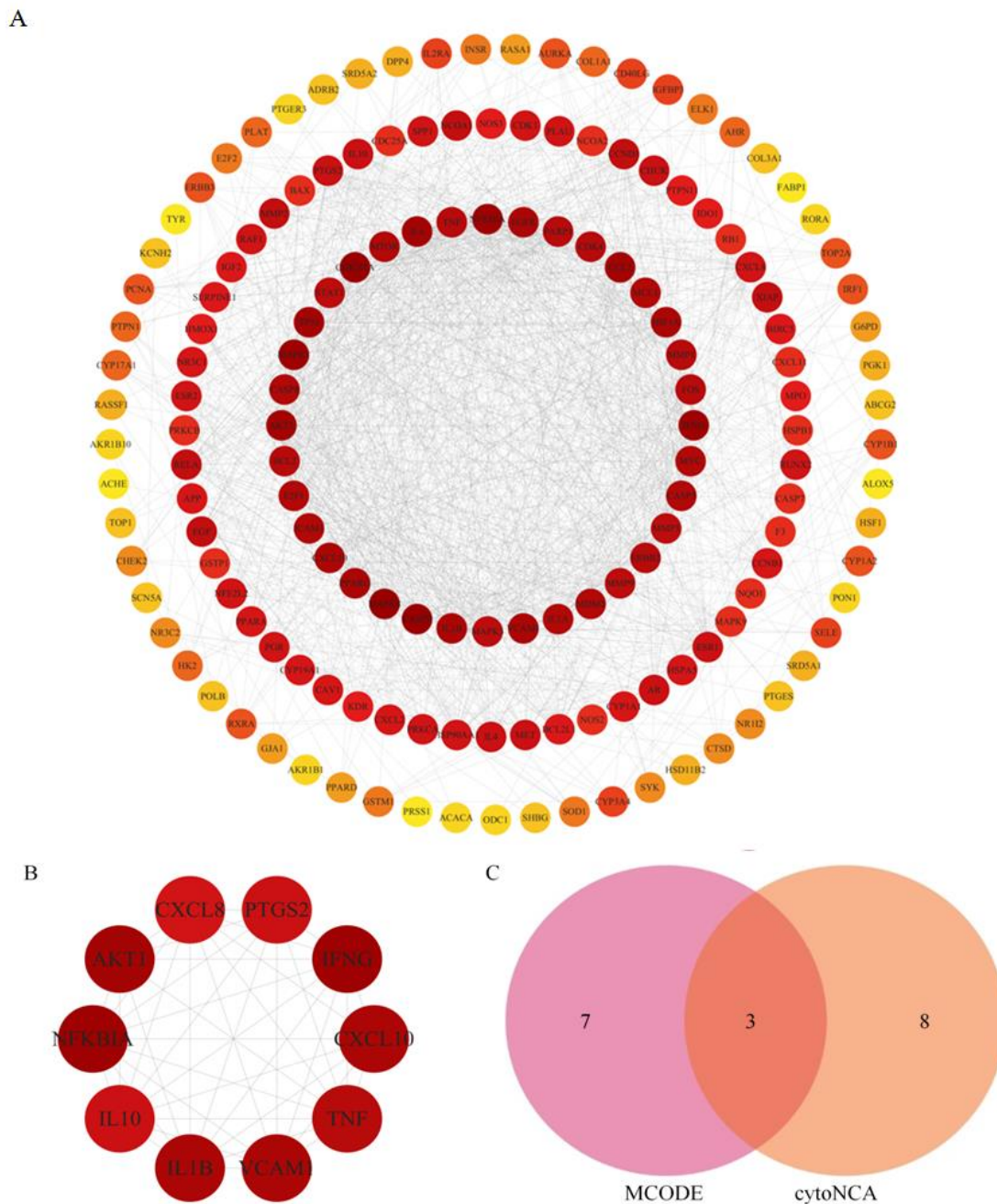
3.4 交集靶点 PPI 交互网络构建

将 162 个交集靶点导入 STRING 11.0 数据库进行 PPI 分析。结果显示漏芦治疗结肠癌共有 162 个节点, 1354 条边, 平均节点度为 16.7, 交互边个数显著高于随机水平 ($P < 1 \times 10^{-16}$)。利用 Cytoscape 3.10.1 中 CytoNCA 和 MCODE 插件对 PPI 网络进行可视化及核心靶点筛选。筛选出的核心靶点分别

为: 白细胞介素-1 β (IL1B)、蛋白激酶 B (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)。核心子网络中的网络联系预示着在漏芦的有效活性成分逆转肿瘤耐药机制中发挥着重要作用。见图 3。

3.5 GO、KEGG 富集分析

GO 分析富集了 762 个条目, 主要包括对外源刺激的反应、基因表达的正调控、凋亡过程的负调



A-PPI 网络构建; B-MCODE 核心靶点筛选; C-CytoNCA 与 MCODE 核心靶点交集。

A-PPI network construction; B-core target screening of MCODE; C-intersection of core targets of CytoNCA and MCODE.

图 3 漏芦治疗结肠癌潜在靶点及核心靶点 Cytoscape 可视化

Fig. 3 Visualization of potential and core therapeutic targets of *Rhapontici Radix* in treatment of colon cancer using Cytoscape

控、炎症反应、DNA 模板化转录的正调控等。KEGG 分析富集 179 条信号通路，主要包括 PI3K/Akt、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) /ERK 信号通路，乙型肝炎信号通路、脂质和动脉粥样硬化、化学致癌-受体激活、蛋白多糖在癌症信号通路。见图 4。

3.6 分子对接验证

利用 CytoNCA、MCODE 插件对 PPI 网络筛选得到 3 个抗结肠癌核心靶点，分别是 IL1B、AKT1、TNF。将核心靶点与对应的活性成分分别对接，对接结果显示，结合能均 $< -20.95 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ，有较强结合力。通过 Pymol 软件精确识别了配体分子与蛋白残基之间形成的所有氢键，并标注了其键长及所结合位点残基名称。综上所述，木犀草素与对应蛋白靶点的结合能力均排名靠前，因此选取木犀草素作为主要活性成分用于后续细胞功能实验。见图 5。

3.7 漏芦对细胞活力的影响

与对照组相比，增殖活力实验结果表明，随着木犀草素给药浓度的增加以及药物作用时间的延长，对 HCT-15 和 HCT-116 细胞活力抑制作用呈现剂量-时间相关性。见图 6。

3.8 漏芦对细胞增殖克隆能力的影响

通过平板克隆实验进一步验证木犀草素对 HCT-15 和 HCT-116 细胞克隆形成能力的影响。实验结果显示，随着木犀草素给药浓度的增加，细胞克隆能力呈现显著下降趋势 ($P < 0.001$)，见图 7。该结果表明，木犀草素能够显著抑制 HCT-15 和 HCT-116 细胞的克隆形成能力，且呈现剂量相关性。

3.9 漏芦对细胞凋亡的影响

为了进一步探究漏芦的活性成分——木犀草素对 HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞凋亡的影响，采用倒置显微镜下明场拍照观察细胞形态和 Western blotting 实验验证相关凋亡蛋白。明场拍照实验结果显示：与对照组相比，给予梯度浓度的木犀草素药液处理 24 h 后的细胞均呈现皱缩、变圆、形态差异感消失等凋亡形态 (图 8)。Western blotting 实验结果表明，与对照组相比，Bcl-2/Bax 表达量呈现显著降低趋势 ($P < 0.01$ 、 0.001)，cleaved-PARP 蛋白表达量显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)，以 β -actin 为内参。见图 9。

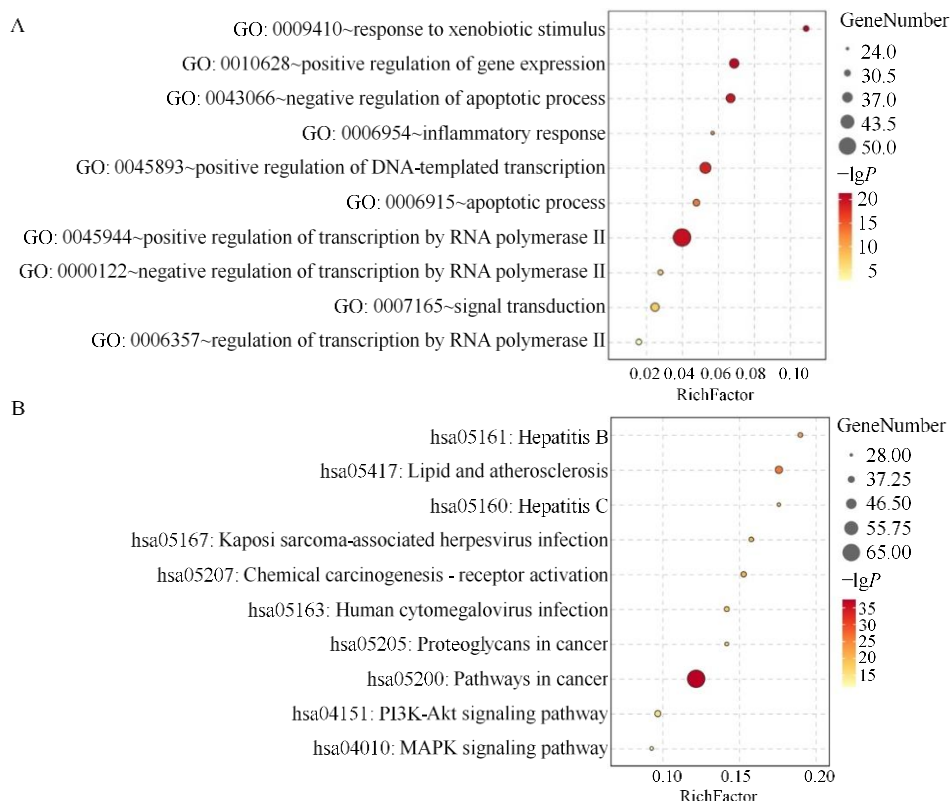


图 4 GO (A)和 KEGG (B) 富集分析

Fig. 4 GO (A) and KEGG (B) enrichment analysis

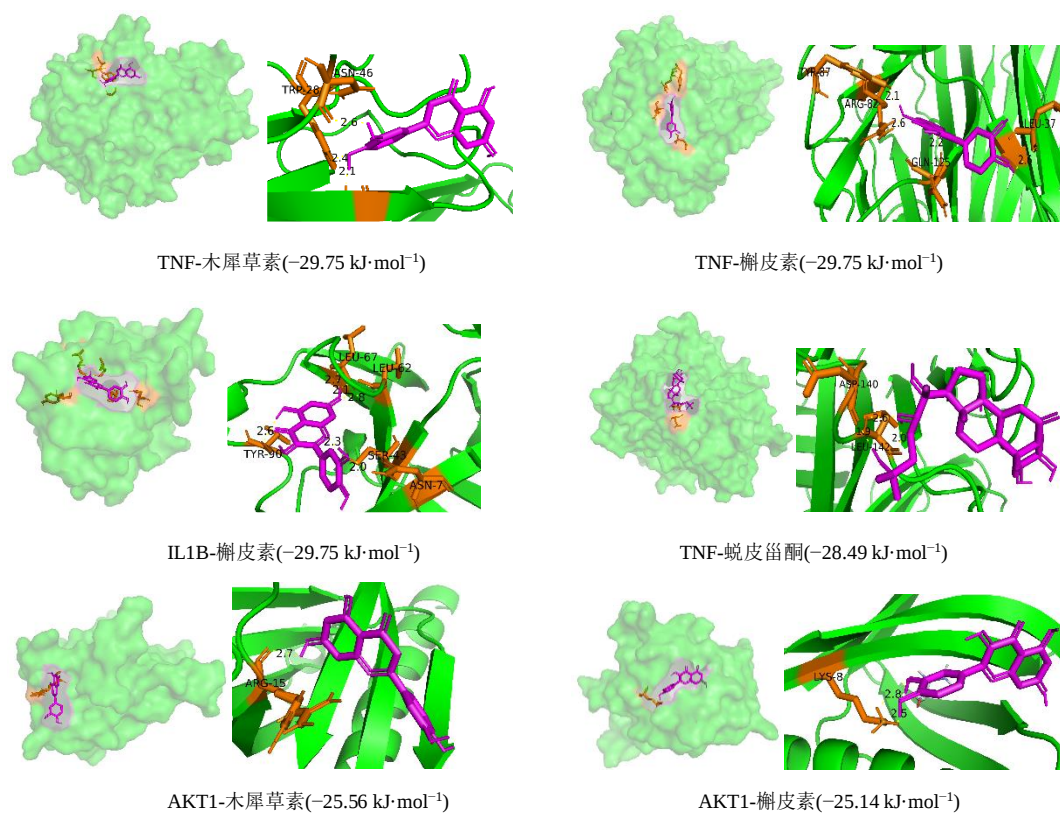


图 5 分子对接可视化

Fig. 5 Visualization of molecular docking

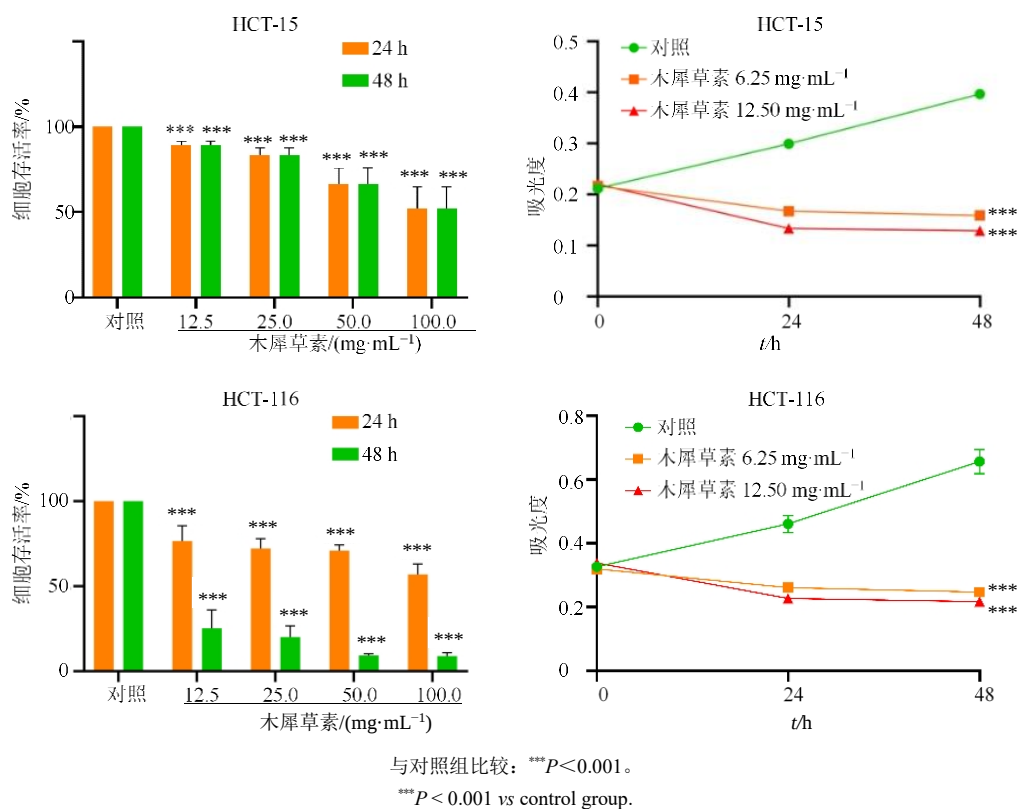


图 6 木犀草素对 HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 6 Effect of luteolin on viability of HCT-15 cells and HCT-116 cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

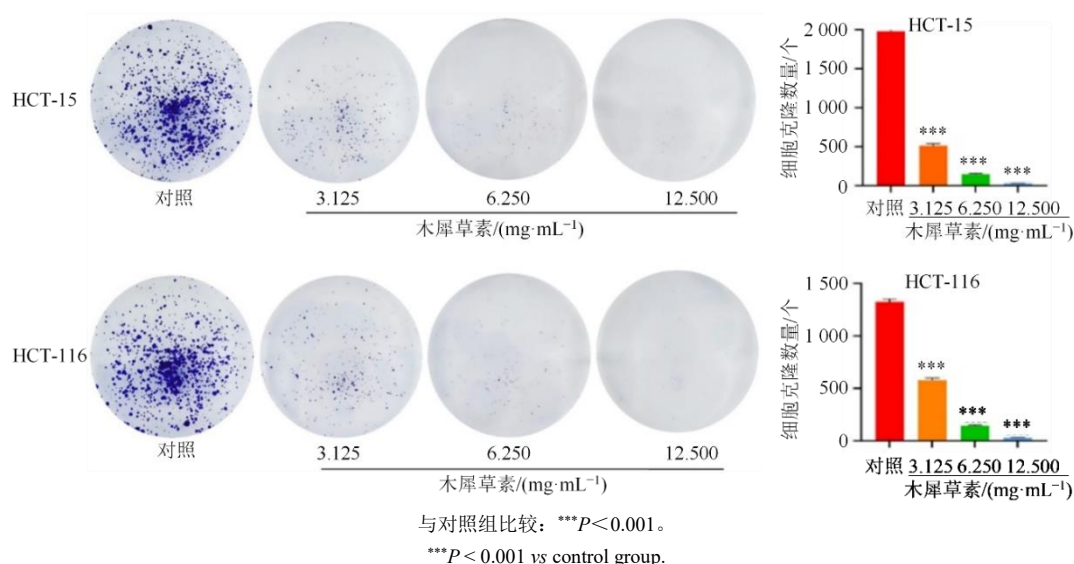


图 7 木犀草素对 HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞的增殖克隆能力的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 7 Effect of luteolin on proliferation and clone formation ability of HCT-15 cells and HCT-116 cells ($\bar{x} \pm s, n=3$)

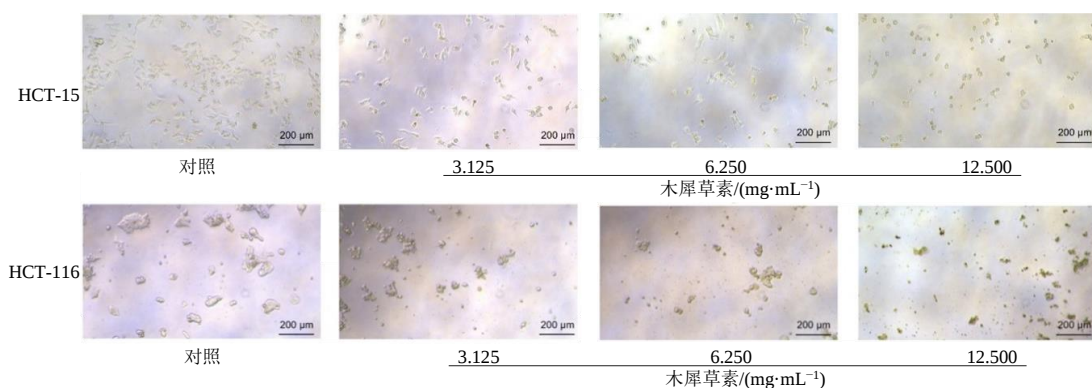


图 8 木犀草素对 HCT-15 细胞和 HCT-116 细胞形态的影响 ($\times 100$)

Fig. 8 Effect of luteolin on morphology of HCT-15 cells and HCT-116 cells ($\times 100$)

3.10 漏芦对细胞中 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 通路相关蛋白表达的影响

通过 KEGG 富集分析结果可知,漏芦对结肠癌细胞的抑制作用可能是通过 PI3K/Akt 和 MAPK/ERK 信号通路调节的,采用 Western blotting 实验进一步验证该预测结果。实验结果显示:与对照组相比, p-Akt (Ser473)、p-ERK 蛋白表达量均显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001),而 pan-Akt、pan-ERK 蛋白表达量无明显变化,以 β -actin 为内参。见图 10。

4 讨论

结肠癌是起源于结肠黏膜上皮的恶性肿瘤,属于消化道常见癌症之一。研究报告显示,在我国结肠癌在恶性肿瘤的发病率排名第 2,死亡率位居第 5,患病人数呈逐年升高趋势^[18]。不同地域的发病率

存在差异,城市远高于农村;患者年龄以 41~65 岁为主^[29]。癌症的发病机制复杂,包括基因突变、致癌因素、遗传因素和免疫系统失调等,且早期发现率低,发现患者多为晚期。目前临床上常用的治疗手段仍为手术、放化疗、靶向治疗等,对患者的身体机能要求高,且治疗后易复发。近年来,中医药在恶性肿瘤的防治中,发挥着重要作用和独特优势^[30-31],推动中医药产业快速发展。

本研究基于网络药理学和文献研究,从漏芦中系统筛选出 10 个潜在活性成分,并确定 IL1B、AKT1 和 TNF 为关键作用靶点。分子对接结果显示,这些靶点与活性成分之间均具有良好的结合活性,其中木犀草素展现出最强的结合能力,因而确定为代表性成分进行后续实验验证。木犀草素作为 1 种具有广谱抗肿瘤活性的黄酮类成分,在结肠癌、

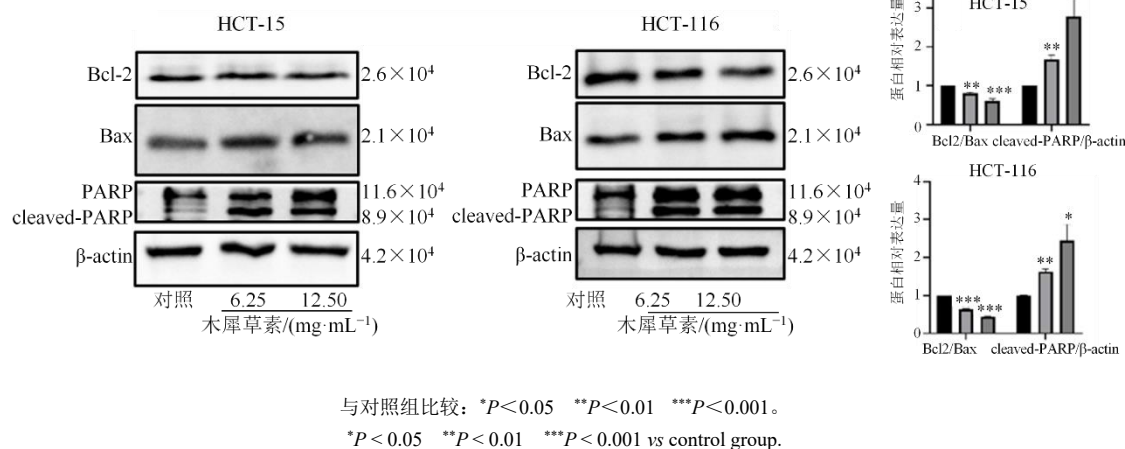


图 9 木犀草素对凋亡蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 9 Effects of luteolin on expression levels of apoptotic proteins ($\bar{x} \pm s, n=3$)

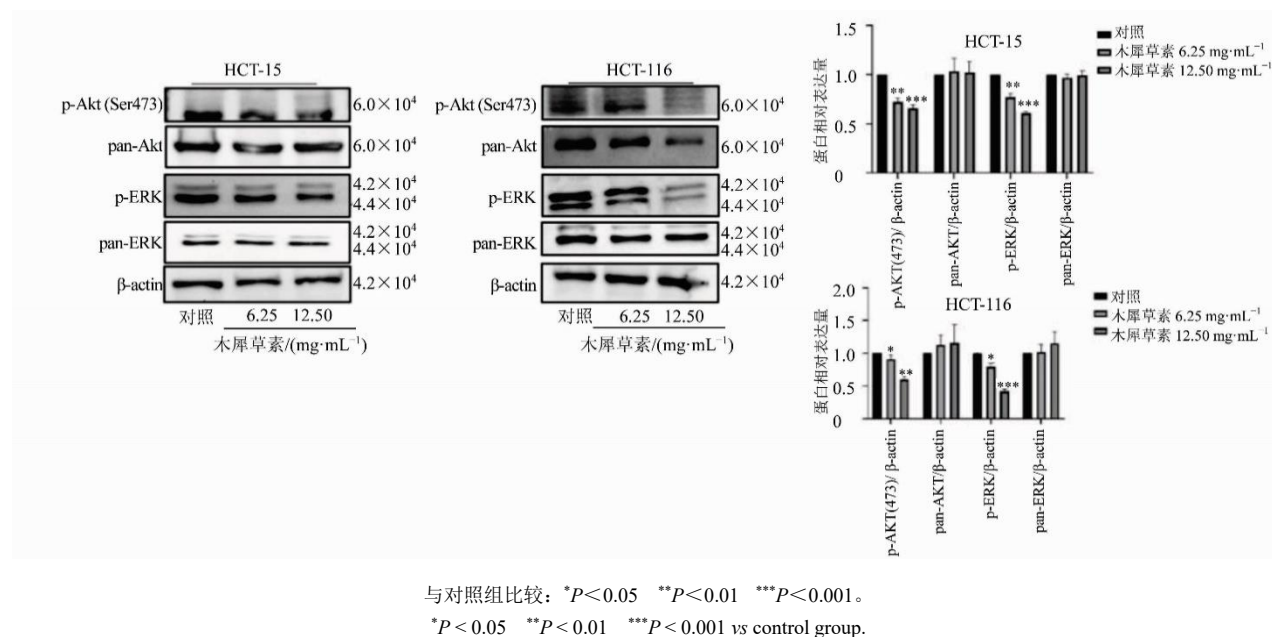


图 10 木犀草素对信号通路蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 10 Effect of luteolin on expression levels of signaling pathway proteins ($\bar{x} \pm s, n=3$)

乳腺癌、胶质母细胞瘤等多种肿瘤模型中均显示出显著抑制作用^[32-34]。研究表明,其不仅可通过调控细胞外基质、干预致癌信号通路及免疫反应等途径抑制黑色素瘤生长^[35],还能通过逆转上皮间质转化过程,上调 E-钙黏蛋白表达并下调 N-钙黏蛋白、snail 与波形蛋白等蛋白,进而抑制肿瘤进展^[36]。值得注意的是,除木犀草素外,本研究所预测的其他活性成分的抗肿瘤活性也有明确报道。例如,Trinh 等^[37]研究发现槲皮素可通过激活 JNK 信号通路,有效抑制结肠癌细胞的迁移与侵袭能力,并诱导间

质-上皮转化 (MET) 过程。李岩溪等^[38]研究证实橙皮素能够通过抑制 Akt 磷酸化,显著诱导结肠癌 HCT116 细胞凋亡并抑制其迁移侵袭能力。这些研究结果为漏芦中多活性成分协同抗结肠癌的作用提供了有力佐证。

通过对漏芦与结肠癌交集靶点的 KEGG 富集分析可知,漏芦可能通过调控 PI3K/Akt、MAPK/ERK 信号通路产生抗结肠癌作用。PI3K/Akt 和 MAPK 通路是结肠癌发生发展的核心驱动信号。大量文献证实,这 2 条信号通路是调控细胞存活、

增殖、凋亡抵抗和代谢的核心枢纽。PI3K/Akt 信号通路是细胞内重要的信号转导通路之一，在细胞生长、存活、代谢、增殖和分化等生理过程中发挥核心作用，并与多种疾病（如癌症、糖尿病、神经退行性疾病等）的发生发展密切相关^[39]。PI3K/Akt 通路是肿瘤中最常异常激活的通路之一。PI3K 催化亚基（如 PIK3CA）突变、磷酸酶与张力蛋白同源物基因（PTEN）缺失或 Akt 过度活化可导致细胞无限增殖、抵抗凋亡和侵袭转移^[40]。MAPK/ERK 信号通路是细胞对外界刺激（如生长因子、细胞因子、激素、应激信号等）产生应答的核心信号转导系统之一，通过逐级磷酸化的级联反应调控细胞增殖、分化、存活、凋亡和代谢等过程^[41-43]。细胞功能实验结果表明，木犀草素能够显著抑制这两条关键通路的磷酸化激活，这直接触及了结肠癌细胞维持恶性表型的根本机制。其中，Akt 在 Ser473 位的磷酸化被显著抑制，由于 Akt 是强大的生存信号，其失活会直接解除对促凋亡蛋白的压制，从而有力地解释了细胞凋亡现象；ERK 在 T202/Y204 位的磷酸化被显著抑制，ERK 通路是驱动细胞周期进展和增殖的关键引擎，其被抑制为木犀草素所引发的增殖停滞提供了直接的分子解释。KEGG 富集分析结果除显著富集于 PI3K/Akt、MAPK 等核心通路外，亦提示了乙型肝炎、脂质与动脉粥样硬化等相关通路。乙型肝炎通路描述乙肝病毒感染如何通过特定机制导致肝细胞癌变^[44]。脂质与动脉粥样硬化通路阐释了脂质代谢紊乱与慢性炎症共同驱动动脉粥样硬化斑块形成的过程^[45]。化学致癌-受体激活通路揭示了环境致癌物在体内被代谢激活后，如何与细胞受体结合进而引发基因突变和癌变的途径^[46]。蛋白多糖在癌症中的通路阐明了细胞外基质中的蛋白多糖如何作为共受体，精密调控多种癌症核心信号通路的机制^[47-48]。这些通路可能通过共享的生物学过程（如慢性炎症）或间接的系统性影响与结肠癌发生关联。此外，研究发现，多条信号通路与结肠癌密切相关。例如，二甲双胍作为 1 种 AMPK 激活剂，通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）通路在结直肠癌治疗中显示出抗癌效果^[49]。具体来说，二甲双胍具有抗增殖特性，能降低 VEGF 水平从而减少肿瘤血管生成，同时可能增强其他抗癌药物的疗效。此外，mTOR 通路的失调在结直肠癌中可能促进肿瘤进展，而二甲双胍作为 mTOR 抑制剂，可能通过抑制该通路来抑制肿瘤发展和转移。

在揭示漏芦抗结肠癌作用机制方面，本研究的创新性主要体现在方法学整合与机制发现 2 个维度。方法学上，首次构建了“漏芦-活性成分-核心靶点-信号通路”多维网络分析框架，突破了传统单一成分研究的局限，更完整地呈现了中药多组分、多靶点的整体调节特性。机制研究层面，不仅验证了木犀草素对 PI3K/Akt 通路的调控作用，还首次在漏芦抗结肠癌研究中系统证实其对 MAPK/ERK 通路的协同抑制作用，特别是发现了木犀草素对 Akt 不同磷酸化位点（Ser473/Thr308）的特异性抑制模式，这一发现为深入理解木犀草素的精准作用机制提供了新的实验证据。

尽管本研究取得上述发现，但仍存在一定局限。实验部分仅验证了木犀草素的活性，尚未评估其他预测成分的贡献；研究结论均基于体外实验，缺乏体内验证；对核心靶点在肿瘤微环境中的免疫调节作用尚未深入探讨。未来研究将在此基础上，系统评价漏芦多成分的协同作用，开展体内药效学验证，并深入解析关键靶点在肿瘤免疫微环境中的功能，以全面揭示漏芦抗结肠癌的作用网络。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 吉雨婷, 刘斯文, 张芸萌, 等. 中美两国恶性肿瘤疾病负担、流行趋势及归因风险因素比较 [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(7): 646-656.
Ji T, Liu SW, Zhang YM, et al. Comparison of the burden, epidemiological trends and attributable risk factors of malignant tumors between China and the United States [J]. Chin J Oncol, 2024, 46(7): 646-656.
- [4] Bayyat M M, Amarin R, AlDabbas H, et al. Quality of life and physical activity levels among colorectal cancer patients: An observational study [J]. Medicine, 2024, 103(28): e38778.
- [5] 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(6): 602-630.
Hospital Authority of National Health Commission of the People's Republic of China, Chinese Society of Oncology,

- Chinese Medical Association. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer of the National Health Commission (2023 edition) [J]. Chin J Pract Surg, 2023, 43(6): 602-630.
- [6] Zwanenburg E S, Wisselink D D, Klaver C E L, et al. Adhesion formation after surgery for locally advanced colonic cancer in the COLOPEC trial [J]. Br J Surg, 2022, 109(4): 315-318.
- [7] Jornada D H, Boreski D, Chiba D E, et al. Synergistic enhancement of 5-fluorouracil chemotherapeutic efficacy by taurine in colon cancer rat model [J]. Nutrients, 2024, 16(18): 3047.
- [8] 吕瑞龙, 窦芬瑜, 柴梦娜, 等. 中药调控线粒体自噬抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 3005-3013.
- Deng R L, Dou F Y, Chai M N, et al. Research progress on antitumor mechanism of mitophagy regulated by traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(8): 3005-3013.
- [9] 王炎炎, 杨世发, 孙维义, 等. 黄芪多糖调控 TGF- β /Smad 信号通路及上皮间充质转化抑制结直肠癌肝转移 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2861-2868.
- Wang Y Y, Yang S F, Sun W Y, et al. *Astragalus* polysaccharides inhibit liver metastasis of colorectal cancer by regulating TGF- β /Smad signaling pathway and epithelial-mesenchymal transition [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(8): 2861-2868.
- [10] 李付平, 靳子明, 刘成松, 等. 黄芪活性成分抗结肠癌作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3549-3557.
- Li F P, Jin Z M, Liu C S, et al. Research progress on mechanism of active ingredients of *Astragali Radix* against colon cancer [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(10): 3549-3557.
- [11] 徐世一, 刘秀波, 陆佳欣, 等. 黄芪活性成分抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7613-7623.
- Xu S Y, Liu X B, Lu J X, et al. Research progress on antitumor mechanism of active components in *Astragali Radix* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(23): 7613-7623.
- [12] 王祯, 张俊令, 焦宏基, 等. 黄芪有效成分的药理作用与质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 917-924.
- Wang Z, Zhang J L, Jiao H J, et al. Research progress on pharmacological action and quality control of effective components of *Astragali Radix* [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(4): 917-924.
- [13] Wang C, Dai S, Zhao X T, et al. Celastrol as an emerging anticancer agent: Current status, challenges and therapeutic strategies [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 163: 114882.
- [14] 马雨薇, 曹莹, 王文萍. 中医药防治宫颈癌相关信号通路的研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, 2024: 1-18 [2025-04-15]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250424.1337.005>.
- Ma YW, Cao Y, Wang WP. Research progress on the signaling pathways related to cervical cancer treatment by traditional Chinese medicine [J/OL]. Chin J Tradit Chin Med, 2024: 1-18 [2025-04-15]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250424.1337.005>.
- [15] 娜荷芽, 王小虎, 图雅, 等. 漏芦与漏芦花研究进展 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2013, 35(3): 241-246.
- Na H Y, Wang X H, Tu Y, et al. The research progress on the *Rhaponticum uniflorum* (L.) DC. and its flower [J]. J Inn Mong Med Univ, 2013, 35(3): 241-246.
- [16] 刘金成. 蒙药祁州漏芦花化学成分和药理作用研究进展 [J]. 科技风, 2019(2): 13.
- Liu J C. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Mongolian medicine, *Phragmites australis* [J]. Technol Wind, 2019(2): 13.
- [17] 孙娜, 刘佳艺, 方凯兴, 等. 漏芦药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 108-111.
- Sun N, Liu J Y, Fang K X, et al. Research progress on pharmacological activity and clinical application of Loulu (*Rhapontici Radix*) [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(9): 108-111.
- [18] 中国抗癌协会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分 [J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(1): 1-16.
- China Anti-Cancer Association Colorectal Cancer Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association. CACA guidelines for holistic integrative management of cancer-colonic cancer [J]. Chin J Colorectal Diseases (Electr Ed), 2022, 11(1): 1-16.
- [19] 张文翠, 袁雨遥, 刘丽坤. 基于网络药理学和分子对接探讨漏芦治疗口腔癌的作用机制 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(6): 191-198.
- Zhang W C, Yuan Y Y, Liu L K. Mechanism of action of Radix *Rhapontici* in treatment of oral cancer: A study based on network pharmacology and molecular docking [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2024, 40(6): 191-198.
- [20] 王博文, 汪丛丛, 刘存, 等. 基于整合药理学模型的漏芦干预三阴性乳腺癌转移药理机制研究 [J]. 中医杂志, 2022, 63(14): 1381-1387.
- Wang B W, Wang C C, Liu C, et al. Mechanism of Loulu

- (*Radix rhapontici*) intervention on the metastasis of triple-negative breast cancer: Based on the integrative pharmacological model [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(14): 1381-1387.
- [21] 孙莉萍. 漏芦乙醇提取物抑制 E2F1 的表达调控甲状腺癌细胞的生物行为 [J]. 中国药师, 2020, 23(12): 2351-2356.
- Sun L P. Inhibitory effect of ethanol extract of *Rhaponticum uniflorum* on the expression of E2F1 to regulate the biological behavior of thyroid cancer cells [J]. China Pharm, 2020, 23(12): 2351-2356.
- [22] 金爱花, 高峰, 许惠仙, 等. 祁州漏芦对小鼠 H22 移植瘤血管生成及细胞凋亡的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(4): 280-283.
- Jin A H, Gao F, Xu H X, et al. Effects of *Rhaponticum uniflorum* on angiogenesis and apoptosis of H22 transplanted tumor tissue in mice [J]. Chin Pharm J, 2016, 51(4): 280-283.
- [23] 珠日根, 李福全. 蒙药漏芦花的研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(18): 4-5.
- Zhu R G, Li F Q. Research progress of Mongolian medicine *Phragmites australis* [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharm, 2011, 20(18): 4-5.
- [24] 李喜凤, 余云辉, 邱天宝, 等. 禹州漏芦的本草考证 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2750-2751.
- Li X F, Yu Y H, Qiu T B, et al. Textual research on materia medica of *Rhaponticum uniflorum* in Yuzhou [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2011, 22(11): 2750-2751.
- [25] 张瀚元, 徐旭英, 孙丽蕴, 等. 秦艽丸治疗泛发性脓疱型银屑病临床证析 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(4): 1850-1853.
- Zhang H Y, Xu X Y, Sun L Y, et al. Clinical analysis of treating generalized pustular psoriasis with Qingui Pill [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(4): 1850-1853.
- [26] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的研究应用与挑战 [J]. 中草药, 2024: 55(12): 4204-4213.
- Liao Y N, Zhao K L, Guo H W. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024: 55(12): 4204-4213.
- [27] 刘跃, 翟凤国, 万雪莹, 等. 姜黄素-大黄素协同改善药物性肝损伤的多靶点作用机制研究 [J]. 中国现代医药杂志, 2025, 27(8): 1-7.
- Liu Y, Zhai F G, Wan X Y, et al. Exploring the multi-target mechanisms of curcumin and emodin combination in ameliorating drug-induced liver injury [J]. Mod Med J China, 2025, 27(8): 1-7.
- [28] Zhang G C, Xiang L, Li Q Z, et al. Large-scale transcriptome profiling and network pharmacology analysis reveal the multi-target inhibitory mechanism of modified Guizhi Fuling Decoction in prostate cancer cells [J]. Pharmaceuticals, 2025, 18(9): 1275.
- [29] 秦艳红, 李丽萍, 马艳艳. 基于多学科团队的个体化营养干预应用于结肠癌术后患者的效果 [J]. 黔南民族医专学报, 2025, 38(1): 85-87.
- Qin Y H, Li L P, Ma Y Y. Effect of individualized nutritional intervention based on multidisciplinary team on postoperative patients with colon cancer [J]. J Qiannan Med Coll Natl, 2025, 38(1): 85-87.
- [30] 葛肇敏, 孟庆龙. 约 40% 的癌症可通过早期预防有效避免 [N]. 滨州日报, 2025-04-24.
- Ge Z M, Meng Q L. About 40% of cancers can be effectively prevented through early prevention [N]. Binzhou Daily, 2025-04-24.
- [31] 张颖, 郭银宁, 陈一萌, 等. 癌症幸存者症状负担管理研究进展 [J]. 护理研究, 2025, 39(8): 1377-1382.
- Zhang Y, Guo Y N, Chen Y M, et al. Research progress on symptom burden management of cancer survivors [J]. Chin Nurs Res, 2025, 39(8): 1377-1382.
- [32] 史泽, 王爱桃. 木犀草素在抗肿瘤及镇痛方面的研究进展 [J]. 内蒙古医学杂志, 2025, 57(3): 325-328.
- Shi Z, Wang A T. Research progress of luteolin in anti-tumor and analgesia [J]. Inn Mong Med J, 2025, 57(3): 325-328.
- [33] Schomberg J, Wang Z, Farhat A, et al. Luteolin inhibits melanoma growth *in vitro* and *in vivo* via regulating ECM and oncogenic pathways but not ROS [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 177: 114025.
- [34] Lin Y, Shi R X, Wang X, et al. Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2008, 8(7): 634-646.
- [35] Wang Q, Wang H D, Jia Y, et al. Luteolin induces apoptosis by ROS/ER stress and mitochondrial dysfunction in gliomablastoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(5): 1031-1041.
- [36] Imran M, Rauf A, Abu-Izneid T, et al. Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108612.
- [37] Trinh N T, Nguyen T M N, Yook J I, et al. Quercetin and quercitrin from *Agrimonia pilosa ledeb* inhibit the migration and invasion of colon cancer cells through the JNK signaling pathway [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(3): 364.
- [38] 李岩溪, 张昊, 国星奇, 等. 橙皮素对结肠癌 HCT116 细胞凋亡、迁移与侵袭的影响及机制研究 [J]. 解剖科学进展, 2020, 26(2): 196-200.

- Li Y X, Zhang H, Guo X Q, et al. Effect and possible mechanism of Hesperetin on apoptosis, migration and invasion of colorectal cancer HCT116 cells [J]. *Prog Anat Sci*, 2020, 26(2): 196-200.
- [39] Fattahi S, Amjadi-Moheb F, Tabaripour R, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling in gastric cancer: Epigenetics and beyond [J]. *Life Sci*, 2020, 262: 118513.
- [40] Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, et al. PI3K/Akt/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [41] Guo Y J, Pan W W, Liu S B, et al. ERK/MAPK signaling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [42] 陈佳杰, 蒲诗琪, 杜文倩, 等. ERK/MAPK 信号通路介导银莲花素 A 抗鼻咽癌的分子机制 [J/OL]. *中国生物制品学杂志*, 2025: 1-10. [2025-04-02]. <https://link.cnki.net/doi/10.13200/j.cnki.cjb.004453>.
- Chen J J, Pu S Q, Du W Q, et al. Molecular mechanism of raddeanin A in anti-nasopharyngeal carcinoma mediated by ERK/MAPK signaling pathway [J/OL]. *Chin J Biol*, 2025: 1-10. (2025-04-02). <https://link.cnki.net/doi/10.13200/j.cnki.cjb.004453>.
- [43] 粟裕冬, 张敬, 李慧歆, 等. 中医药调控 MAPK 通路防治疾病的研究进展 [J]. *中国处方药*, 2023, 21(10): 182-188.
- Su Y D, Zhang J, Li H X, et al. Research progress of Chinese medicine in regulating MAPK pathway to prevent and treat diseases [J]. *J China Prescr Drug*, 2023, 21(10): 182-188.
- [44] 徐建明. 晚期肝细胞癌治疗现状和免疫治疗新进展 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(8): 561-565.
- Xu J M. Current treatment in advanced hepatocellular carcinoma and prospects for immuno-oncology therapy [J]. *Chin J Oncol*, 2017, 39(8): 561-565.
- [45] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [46] 顾健玉, 袁泽利, 姚秋丽. I 类化学致癌物致癌机制的探讨 [J]. *化学教育(中英文)*, 2023, 44(24): 1-7.
- Gu J Y, Yuan Z L, Yao Q L. Carcinogenic mechanisms for group I chemical carcinogens [J]. *Chin J Chem Educ*, 2023, 44(24): 1-7.
- [47] 杨丽英, 朱杰. 免疫组化检测磷脂酰肌醇蛋白多糖-3 与细胞角蛋白-19 在肝细胞癌诊断中的应用价值分析 [J]. *基层医学论坛*, 2023, 27(34): 113-115, 140.
- Yang L Y, Zhu J. Analysis of the application value of immunohistochemical detection of GPC-3 and CK-19 in the diagnosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Med Forum*, 2023, 27(34): 113-115, 140.
- [48] 胡晴. 粘蛋白型 O-糖基化酶 GALNT2 在 NSCLC 恶性进展中的作用及机制研究 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2023.
- Hu Q. Research on the Role and Mechanism of Glucosyltransferase GALNT2 in the Malignant Progression of NSCLC [D]. Shiyan: Hubei University of Medicine, 2023.
- [49] Milewicz T, Kiałka M, Mrozińska S, et al. Metformin: New treatment strategies for gynecologic neoplasms [J]. *Przegl Lek*, 2013, 70(2): 81-84.

[责任编辑 齐静雯]